

# Φαρμακογονιδιωματική και εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής

**Ιωάννης Βιζιριανάκης**

*Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας  
Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΑΠΘ*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Ο**ι πρόσφατες εξελίξεις στον χώρο της φαρμακευτικής έρευνας με την ενσωμάτωση των γονιδιωματικών και άλλων τεχνολογιών στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων επιδρούν θετικά στη βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής στην κλινική πράξη. Η βελτίωση αυτή αφορά και την εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs), ένα ιδιαίτερα σοβαρό πρόβλημα στη θεραπευτική. Η δεκαετία του 1990 εμπλούτισε με νέες γνώσεις τη σύγχρονη φαρμακολογία επιτρέποντας, σε μεγαλύτερο βαθμό, την πρόβλεψη και την αποφυγή ενός σημαντικού αριθμού των ADRs. Για παράδειγμα, διερευνήθηκε με επιτυχία η συμβολή των μεταβολικών ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) στην εμφάνιση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ενώ παράλληλα αποσαφηνίστηκε και ο ρόλος του εντερικού μεταβολισμού και της λειτουργίας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης στη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων, δίνοντας έτσι νέα στοιχεία βελτίωσης της φαρμακευτικής αγωγής. Η ανάλυση των βασικών αρχών

που διέπουν την κατάλληλη επιλογή φαρμάκων στη σύγχρονη θεραπευτική θα πρέπει να στηρίζεται και στις υπάρχουσες γνώσεις της μοριακής φαρμακολογίας. Με την ανάπτυξη της φαρμακογονιδιοματικής και την εξέλιξη της φαρμακογενετικής ενσωματώνονται οι μοριακές τεχνικές της γενετικής και της βιολογίας στη χορήγηση των φαρμάκων προς όφελος της θεραπείας των ασθενών. Ήδη, οι αρχές αυτές εφαρμόζονται για συγκεκριμένα φάρμακα, βελτιώνοντας τη φαρμακοδυναμική τους στον οργανισμό και επιτυγχάνοντας έτσι το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο τελικός στόχος αυτής της προσέγγισης είναι η εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων μέσα από τη διευκρίνιση και την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν σε διαφορετικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα στα άτομα. Για να υπάρξει όμως η πλήρης ενσωμάτωση και η εκμετάλλευση των γνώσεων που προέρχονται από τις γονιδιοματικές τεχνολογίες στην κλινική πράξη, θα πρέπει πρώτα να δημιουργηθούν νέες τεχνολογίες, να διευκρινιστούν νομικά και ηθικά ζητήματα, να εκπαιδευτεί το κατάλληλο ιατρικό, φαρμακευτικό και νοσηλευτικό προσωπικό, και τέλος, να ενημερωθεί η κοινή γνώμη για τις επιπτώσεις των γενετικών ελέγχων στη φαρμακευτική αγωγή και στην ιατρική πρακτική στο μέλλον. Άλλωστε, ήδη υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που ενισχύουν την προσπάθεια για την εκμετάλλευση των γονιδιοματικών πληροφοριών για βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής και της ανάπτυξης αποτελεσματικότερων και ασφαλέστερων νέων φαρμάκων προς όφελος των ασθενών και του κοινωνικού συνόλου.

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Χρονικά η ανακάλυψη και η ανάπτυξη θεραπευτικών για την αντιμετώπιση των ασθενειών ταυτίζεται με την προσπάθεια για καλύτερευση των συνθηκών διαβίωσης του ανθρώπινου είδους. Έτσι, ενώ η αρχική προσπάθεια αφορούσε αποκλειστικά την εκμετάλλευση φυσικών πηγών (φυτών, ορυκτών κτλ.) ως στοιχείων για την ανάπτυξη φαρμάκων, στον 20ό αιώνα διαμορφώνονται οι συνθήκες για τον ορθολογικό σχεδιασμό στη φαρμακευτική έρευνα που, όπως είναι γνωστό, οδήγησε στην πληθώρα των φαρμάκων που σήμερα γνωρίζου-

με. Παράλληλα, όμως, ακόμη και σήμερα, οι φυσικές πηγές εξακολουθούν να δίνουν σημαντικές φαρμακευτικές ουσίες στη σύγχρονη θεραπευτική, αφού ένα μικρό μόνο μέρος των υπάρχοντων φυτών έχει μελετηθεί για την πιθανή φαρμακευτική αξιοποίησή τους.

Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη νέων φαρμάκων βασίζεται κυρίως στις γνώσεις που προκύπτουν είτε από τη συσχέτιση της δομής των φαρμακευτικών ουσιών με το φαρμακολογικό αποτέλεσμα (σχέσεις δομής-δράσης), είτε από την ανακάλυψη και τη μελέτη της λειτουργίας των μορίων-στόχων των φαρμάκων στον οργανισμό, δηλαδή των υποδοχέων. Έως και σχετικά πρόσφατα, ο σχεδιασμός των φαρμάκων στηριζόταν κυρίως στην εκμετάλλευση των γνώσεων που αφορούν τη μελέτη των σχέσεων δομής-δράσης των φαρμακομορίων. Σήμερα, ωστόσο, γνωρίζουμε με περισσότερες λεπτομέρειες ότι τα περισσότερα φάρμακα αλληλεπιδρούν στα κύτταρα με εξειδικευμένα μόρια-στόχους (κυρίως πρωτεΐνες), τους υποδοχείς, και με αυτό τον τρόπο εμφανίζουν τη φαρμακολογική τους δράση. Επιπλέον, η αποσαφήνιση της παθογένειας αρκετών νόσων σε μοριακό επίπεδο, παράλληλα με τη συσσώρευση νέων δεδομένων για τους υποδοχείς των φαρμάκων, δίνει νέες διαστάσεις για τη φαρμακευτική έρευνα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνεται στην απομόνωση, στην κλωνοποίηση και στον χαρακτηρισμό συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στη δράση των φαρμάκων.

Μετά τη μεγάλη επαναστατική στροφή –η οποία ουσιαστικά άρχισε τη δεκαετία του 1940 και κορυφώθηκε τη δεκαετία του 1960–, που έγινε με την εισαγωγή των νέων συνθετικών φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες αντικατέστησαν τις παραδοσιακές δρόγες στα ράφια των φαρμακείων, ο χώρος του φαρμάκου υφίσταται, τα τελευταία ιδιαίτερα χρόνια, τις νέες επαναστατικές αλλαγές που οφείλονται στις εντυπωσιακές εξελίξεις της μοριακής βιολογίας, της ανάπτυξης της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) και της βιοπληροφορικής. Αν κάποιος θελήσει να δει τις κύριες επιστημονικές αντιλήψεις στις οποίες βασίστηκε η ανάπτυξη των φαρμάκων χρονολογικά από τον Βαλ Παγκόσμιο πόλεμο και μετέπειτα μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1970, θα διαπιστώσει, εκτός από την κυρίαρχη επιρροή της συνθετικής χημείας, τις παράλληλες θεμελιώδεις επιρροές για τη δεκαετία του 1940 από τη μικροβιολογία, ενώ για τις δεκαετίες του 1950

και του 1960 από τη βιοχημεία. Από το 1976, όμως, και μετέπειτα, η επίδραση της μοριακής βιολογίας στον χώρο της ανάπτυξης των φαρμάκων είναι εμφανής και καταλυτική, ενώ σήμερα η εξέλιξη της γονιδιοματικής διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο. Άλλωστε, στη σημερινή εποχή, αρκετά βιοτεχνολογικά φάρμακα έχουν κυκλοφορήσει, ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη των οποίων βασίστηκε ακριβώς στις νέες αντιλήψεις φαρμακευτικού σχεδιασμού νέων θεραπευτικών.

Μέχρι σήμερα, η ανάπτυξη φαρμάκων στηρίζεται σε λιγότερο από 500 πιθανούς «μοριακούς-στόχους» με τους οποίους συνδέονται τα φάρμακα και εξασκούν τη φαρμακολογική τους δράση. Συγκεκριμένα, μια ανάλυση και κατάταξη σύμφωνα με βιοχημικά κριτήρια αυτών των μοριακών στόχων δείχνει ότι: 45% είναι υποδοχείς, 28% ένζυμα, 11% ορμόνες και αναπτυξιακοί παράγοντες, 5% κανάλια ιόντων, 2% DNA, 2% πυρηνικοί υποδοχείς και τέλος 7% είναι άγνωστοι. Η ανάπτυξη της γονιδιοματικής και φαρμακογονιδιοματικής εκτιμάται ότι θα προσφέρει περίπου 3.000 νέους «στόχους-γονίδια» για την ανάπτυξη φαρμάκων, γεγονός που δίνει εύγλωττα το μέγεθος επέκτασης της φαρμακευτικής έρευνας. Άλλωστε, αυτή η αλλαγή καταγράφεται σε σημαντικό βαθμό από το εύρος και την ταχύτητα των συγχωνεύσεων τα τελευταία χρόνια, τόσο μεταξύ των φαρμακευτικών εταιρειών, όσο και μεταξύ φαρμακευτικών και βιοτεχνολογικών εταιρειών και οι οποίες στοχεύουν στην εκμετάλλευση των νέων δυνατοτήτων που προσφέρονται στον χώρο της ανάπτυξης των φαρμάκων. Τα επιτεύγματα της τεχνολογίας του rDNA και της βιοπληροφορικής έδωσαν τη δυνατότητα δημιουργίας βιβλιοθηκών με τα δεδομένα της ανάλυσης των γονιδιωμάτων αρκετών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Αυτό το γεγονός αναμένεται, αφενός, να δώσει τη δυνατότητα ανακάλυψης νέων γονιδίων που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία ασθενειών και, αφετέρου, να ενισχύσει τις προσπάθειες για την εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων στη θεραπευτική. Ουσιαστικά, η ανάλυση των γενετικών δεδομένων στο ανθρώπινο γονιδίωμα αναμένεται να επιπρέψει την βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής σε εκείνο το τμήμα του πληθυσμού που παρουσιάζει διαφορετική φαρμακολογική απόκριση ή και ανεπιθύμητες ενέργειες, μετά τη χορήγηση συγκεκριμένων φαρμάκων, ενώ η απιολογία αυτής της συμπεριφοράς καθορίζεται γενετικά.

## Ηπατικά Μεταβολικά Ένζυμα: Η ομάδα του Κυτοχρώματος P450

### Με δύο λόγια:

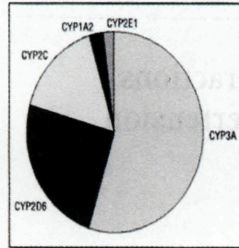
- Τα ηπατικά μεταβολικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450 εμπλέκονται στη βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών, της χοληστερόλης και άλλων σημαντικών λιπιδίων
- Οι πρωτεΐνες είναι συνδεδεμένες στη μεμβράνη
- Περιέχουν μια προσθετική ομάδα αίμης
- Είναι γνωστά 60 γονίδια στον άνθρωπο που κωδικοποιούν τα συγκεκριμένα ένζυμα

*Σχήμα 1. Δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των ηπατικών μεταβολικών ενζύμων της ομάδας του κυτοχρώματος P450.*

Ένας άλλος τομέας ανάπτυξης για τη θεραπευτική αφορά τις νέες μεθόδους της γενετικής διάγνωσης, οι οποίες βασίζονται στις λεγόμενες «μικροπλάκες DNA» (DNA microarrays, DNA chips, gene chips, gene arrays, biochips) και δίνουν μια νέα κατεύθυνση στη φαρμακευτική έρευνα του 21ου αιώνα. Συγκεκριμένα, η πρόσφατη ανάπτυξη και η χρησιμοποίηση των «μικροπλάκων DNA» δίνει τη δυνατότητα της παράλληλης και της ταυτόχρονης ανάλυσης της έκφρασης όλων των γονιδίων ενός οργανισμού (π.χ. 30.000-40.000 γονίδια σε μια μικροπλάκα DNA). Η συγκεκριμένη τεχνολογία αναμένεται να ανοίξει νέους ορίζοντες στην ιατρική πρακτική, ενσωματώνοντας τη γενετική ανάλυση στη φαρμακευτική αγωγή αλλά και γενικότερα στη θεραπευτική. Παράλληλα, αυτές οι τεχνολογίες επιτρέπουν την ανάλυση του φαινομένου της διαφορετικής φαρμακολογικής απόκρισης που παρατηρείται σε ορισμένα άτομα μετά τη χορήγηση ενός φαρμάκου που σχετίζεται με τη γενετική ποικιλομορφία αυτών των ατόμων. Τέτοιου είδους μελέτες οδηγούν στην αποσαφήνιση της μοριακής βάσης των διαφορών που καταγράφονται στο επίπεδο του μεταβολισμού και της διάθεσης των φαρμάκων στον οργανισμό, ενώ παράλληλα η αυτοματοποίηση και η ανάπτυξη τεχνικών της μοριακής διαγνωστικής θα επιτρέψει τη βελτιστοποίηση της χορηγούμενης δόσης φαρμάκων στους ασθενείς. Ουσιαστικά, δηλαδή, θα μπορεί να υπάρξει μια συσχέτιση ανάμεσα στην επίδραση των μικρομορια-

## Μεταβολισμός φαρμάκων και φαρμακολογικό αποτέλεσμα

Ποσοστό μεταβολιζομένων  
φαρμάκων από τα  
κυριότερα ισοένζυμα  
του κυτοχρώματος P450  
(CYP)



**Σχήμα 2.**  
Τα κυριότερα  
ισοένζυμα των CYPs  
που συμμετέχουν  
στον μεταβολισμό  
των φαρμάκων.

Στον άνθρωπο έχουν απομονωθεί  
μέχρι σήμερα 60 γονίδια CYP που  
ταξινομούνται και κωδικοποιούνται  
ως εξής:

1. Αν η πρωτεϊνική ομολογία  
είναι < 40% μπαίνουν σε  
διαφορετικές οικογένειες (υπάρχουν  
οκτώ).
2. Αν η πρωτεϊνική ομολογία είναι  
≥ 70% μπαίνουν στην ίδια οικογένεια  
που δείχνονται ως A, B, C, D,...

Παράδειγμα: CYP3A4

CYP:  
κυτόχρωμα P450

3: οικογένεια 4: γονίδιο  
A: υπο-οικογένεια

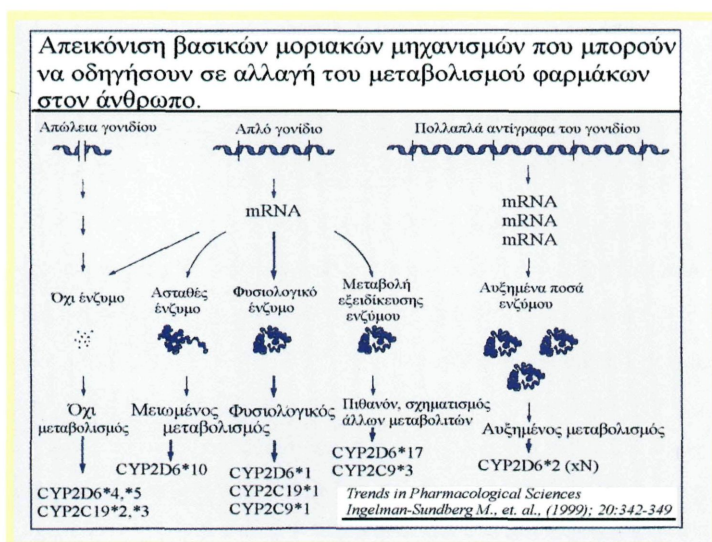
κών ενώσεων των φαρμάκων με την παρατηρούμενη έκφραση συγκεκριμένων  
γονιδίων σε ένα κύτταρο. Έτσι, ανοίγονται νέοι ορίζοντες τόσο για τη διάγνω-  
ση, όσο και για την εξατομίκευση της φαρμακευτικής θεραπείας για κάθε ασθε-  
νή, δίνοντας τη δυνατότητα για καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Συνακόλουθα όμως η νέα αυτή προσέγγιση, όπως περιγράφεται, οδηγεί  
αναμφίβολα και σε ηθικά ζητήματα για το ποιος θα κατέχει, θα αναλύει και θα  
ελέγχει τις γενετικές πληροφορίες, π.χ. για την πιθανή προδιάθεση που μπορεί  
να παρουσιάζει ένα άτομο για την εμφάνιση μιας ασθένειας, ή ακόμη ποιος θα  
έχει πρόσβαση σε τέτοιου είδους προσωπικές πληροφορίες. Ένα είναι πάντως  
σίγουρο, ότι αυτές οι εξελίξεις αφενός αλλάζουν την εικόνα της παροχής ιατρι-  
κής περίθαλψης στο άμεσο μέλλον και αφετέρου καθιερώνουν τη μοριακή  
ιατρική στο επίκεντρο της παρεχόμενης υγειονομικής περίθαλψης.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

Ένα χαρακτηριστικό φαινόμενο που αναφέρεται στις γενετικές διαφορές,  
οι οποίες καταγράφονται σε άτομα μετά τη χορήγηση συγκεκριμένων φαρμά-

κών, είναι αυτό του γενετικού πολυμορφισμού (genetic polymorphism) και είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τη φαρμακογενετική. Κλασικό παράδειγμα αποτελούν τα ισοένζυμα των CYPs με τον σημαντικό ρόλο τους στον μεταβολισμό των φαρμάκων στον οργανισμό (σχήμα 1). Πιο συγκεκριμένα, η φαρμακογενετική ενδιαφέρεται, αφενός να αναλύσει τη διαφορετική φαρμακολογική απόκριση μετά τη χορήγηση ενός φαρμάκου σε ορισμένα άτομα, και αφετέρου να συσχετίσει αυτό το αποτέλεσμα με τη γενετική ποικιλομορφία που παρατηρείται. Τα τελευταία χρόνια, με την ολοκλήρωση αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος, αναπτύχθηκε η φαρμακογονιδιωματική ως κλάδος που διερευνά τη σχέση ανάμεσα στην επίδραση των μικρομοριακών ενώσεων των φαρμάκων και την παρατηρούμενη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων στα κύτταρα ενός οργανισμού. Ουσιαστικά δηλαδή η φαρμακογονιδιωματική έχει πιο διευρυμένο ρόλο, σε σχέση με τον αρχικό στόχο της φαρμακογενετικής, συμπεριλαμβάνοντας το σύνολο των γονιδίων, (γονιδίωμα), στη δράση των φαρμάκων. Στη σύγχρονη κλινική πράξη έχουν καθιερωθεί φαρμακογενετικά τεστ για ορισμένα φάρμακα, όπως η μερκαπτοπουρίνη, η θειογουανίνη, η αζαθειοπρίνη και η τακρίνη. Σχετικά πρόσφατα, εγκρίθηκε επίσης η κυκλοφορία



**Σχήμα 3.**  
Παραδείγματα αλληλόμορφων γονιδίων των CYPs που οδηγούν σε τροποποιημένο μεταβολισμό των φαρμάκων και συνακόλουθα στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα.



ενός νέου φαρμάκου για τη φαρμακευτική αγωγή του καρκίνου του μαστού η τραστοζουμάμπη (trastuzumab, μονοκλωνικό αντίσωμα). Το συγκεκριμένο φάρμακο έχει ως στόχο το ογκογονίδιο HER2, ενώ έχει καθιερωθεί φαρμακογενετικό τεστ για τη δοσολογία του και συγκεκριμένα η συνταγογράφηση του βασίζεται στα επίπεδα έκφρασης του ογκογονιδίου στον ασθενή. Παράλληλα, προτείνεται ότι και άλλα φάρμακα θα μπορούσαν να αποτελέσουν στοιχείο φαρμακογενετικού ελέγχου κατά τη συνταγογράφηση τους, με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν για τον μηχανισμό δράσης τους στο μοριακό επίπεδο. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εξής: η βαρφαρίνη, η φαινυτοΐνη, τα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φάρμακα, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αμινογλυκοσίδες, η κυκλοσπορίνη, το κυκλοφωσφαμίδιο, η διγοξίνη, το ισωφωσφαμίδιο, η θεοφυλλίνη και η κλοζαπίνη. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, αυτό θα πρέπει να συνοδεύεται με την κατάλληλη εκτίμηση των φαρμακοοικονομικών δεδομένων με το επιτυγχανόμενο φαρμακολογικό αποτέλεσμα πριν από την πλήρη εφαρμογή τους στην κλινική πράξη. Στη συνέχεια, θα αναφερθούν συγκεκριμένα φαρμακογονιδιωμικά στοιχεία για τα μεταβολικά ένζυμα της οικογένειας του κυτοχρώματος P450 (CYPs) και τον γενετικό πολυμορφισμό που σχετίζεται με αυτά ως προς τον ρόλο τους στη φαρμακευτική αγωγή στην κλινική πράξη.

Μέχρι πρόσφατα είχαν απομονωθεί, χαρακτηριστεί και κλωνοποιηθεί περίπου 60 γονίδια που κωδικοποιούν ισoenζυμα του CYP του ανθρώπου, γεγονός σημαντικό για τη δράση των φαρμάκων στον οργανισμό. Από αυτά, το ισoenζυμο CYP3A4 συμμετέχει στον μεταβολισμό του μεγαλύτερου αριθμού των κυκλοφορούντων φαρμάκων (σχήμα 2). Είναι γνωστό επίσης, ότι η ύπαρξη γενετικού πολυμορφισμού σε συγκεκριμένα ισoenζυμα του CYP μπορεί να επηρεάσει σε κλινικό επίπεδο την απόκριση του οργανισμού σε ορισμένα φάρμακα, (επηρεάζοντας τη φαρμακοκινητική τους στον οργανισμό) (σχήμα 3). Παράλληλα, ορισμένα άτομα με γενετικό πολυμορφισμό στα ισoenζυμα του CYP, εμφανίζουν, απουσία φαρμάκων, ένα διαφορετικό φαινότυπο ή ακόμη και προδιάθεση για κάποιες ασθένειες, γεγονός που αποδίδεται στον πολυμορφισμό των ισoenζύμων του CYP. Για παράδειγμα, συγκεκριμένες μορφές καρ-



κίνου φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σε άτομα που παρουσιάζουν μειωμένη μεταβολική ικανότητα μέσω των CYPs για την αποτοξίνωση και την αδρανοποίηση εξωγενών ή ενδογενών μεταλλαξιόνων ενώσεων. Ένα άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα γενετικού πολυμορφισμού, που οδηγεί σε διαφορετική απόκριση του οργανισμού σε φαρμακευτικές, ή χημικές ουσίες, αποτελεί το ισοένζυμο CYP2A6 το οποίο εμπλέκεται στον μεταβολισμό της νικοτίνης. Στον άνθρωπο έχουν απομονωθεί τρία αλληλόμορφα γονίδια: το κανονικό, (wild-type: CYP2A6\*1), και δύο αδρανή ή «γυμνά» όπως αποκαλούνται (null or inactive: CYP2A6\*2 και CYP2A6\*3). Βρέθηκε, λοιπόν, ότι άτομα που έχουν έλλειψη του κανονικού-λειπουργικού γονιδίου CYP2A6, και συνεπώς έχουν αδυναμία μεταβολισμού της νικοτίνης σε κοτινίνη, παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εξάρτησης από το κάπνισμα, καθώς, επίσης, και μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης νεοπλασιών που σχετίζονται με το κάπνισμα, (στον άνθρωπο το 60-80% της νικοτίνης μεταβολίζεται σε κοτινίνη). Το δεύτερο αυτό στοιχείο, που αφορά τις νεοπλασίες, αποδίδεται στη μη-ενεργοποίηση προκαρκινογόνων ουσιών σε καρκινογόνες ουσίες από το CYP2A6, όπως οι νιτροζαμίνες που περιέχονται στον καπνό. Βέβαια, χωρίς να παραγνωρίζονται οι δυσκολίες που υπάρχουν, μια και στις περισσότερες περιπτώσεις η δράση των φαρμάκων αφορά περισσότερα του ενός γονίδια, η πλήρης χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και η συνακόλουθη εκμετάλλευση αυτών των πληροφοριών, αναμένεται να δώσει αρκετά νέα στοιχεία για περαιτέρω κλινική αξιοποίηση. Παράλληλα όμως με τη διερεύνηση των μεταβολικών αντιδράσεων των φαρμάκων στον οργανισμό έχει υπάρξει και η ανακάλυψη φαρμάκων ως εξειδικευμένων επαγωγέων ή αναστολέων συγκεκριμένων ισοενζύμων του CYP. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με την ύπαρξη του γενετικού πολυμορφισμού, δίνει τη δυνατότητα πρόβλεψης κλινικών αλληλεπιδράσεων στο επίπεδο του μεταβολισμού των φαρμάκων και οδηγεί, ως εκ τούτου, στην ασφαλέστερη συγχορήγηση φαρμάκων στους ασθενείς (σχήμα 4).

Συνολικά, οι σύγχρονες γνώσεις της φαρμακολογίας και της φαρμακογονιδιοματικής συνεισφέρουν σημαντικά στην κατεύθυνση εξατομίκευσης των δοσολογικών σχημάτων με την επιλογή του κατάλληλου «φαρμακότυπου» για κάθε

## Γενετικός πολυμορφισμός και διαφορεική φαρμακολογική απόκριση σε φάρμακα

Γονίδιο-Πρωτεΐνη	Φάρμακο	Παρατηρήσεις-Επίδραση
β2 Αδρεναργκός Υποδοχέας	Αλβουτερόλη Σαλβουταμόλη	Π.χ. αμινοξύ (aa) 16: Arg/Gly γονότοπος aa 164: Thr/Ile γονότοπος
5-Λιποξυγενάση (5-LO)	ABT-671 ( <i>zileuton</i> )	Άσθμα
Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης (ACE)	Ενολαπρίλη Λισιναπρίλη Καλιτοπρίλη	Καρδιαγγειακές παθήσεις
Κανάλια καλίου: HERG KvLQT1 hKCN2	Κινιδίνη Σισαπρίδιο Τερφεναδίνη Δισοπραμίδιο Μεφλακίνη Κλαριθρομυκίνη	Φαρμακοεπαγόμενο σύνδρομο επιμήκυνσης του επάρματος QT Φαρμακοεπαγόμενη πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ( <i>Torsades de pointes</i> ) Φαρμακοεπαγόμενο σύνδρομο επιμήκυνσης του επάρματος QT Φαρμακοεπαγόμενη καρδιακή αρρυθμία
Απολιποπρωτεΐνη E4 (ApoE4)	Τακρίνη	Ασθένεια του Alzheimer
Μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT)	Αζαθειοπρίνη Μερκαπτοπουρίνη Θειογουανίνη	Τοξικότητα αιμοποιητικού συστήματος
CYP2C9	Βαρφαρίνη	Αντιπηκτική θεραπεία

**Σχήμα 4.** Παραδείγματα γενετικού πολυμορφισμού γονιδίων που εμπλέκονται σε μεταβολές της δράσης και τη βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής.

ασθενή χωριστά, στοιχείο ευεργετικό για την παρεχόμενη περίθαλψη. Θετική εξέλιξη προς αυτή την κατεύθυνση αποτελεί το γεγονός ότι πρόσφατα εγκρίθηκαν τα πρώτα φαρμακογονιδιωματικά τεστ, η χρήση των οποίων στην καθημερινή ιατρική πρακτική θα επιβεβαιώσει τη χρησιμότητά τους στην επιλογή της κατάλληλης δοσολογίας συγκεκριμένων φαρμάκων και της βελτίωσης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, η πρόσφατη έγκριση από το FDA του πρώτου φαρμακογονιδιωματικού τεστ, (AmpliChip<sup>TM</sup> Cytochrome P450 Pharmacogenomic Test), για την ανάλυση και την ταυτοποίηση γενετικών πολυμορφισμών (μεταλλάξεων) που εντοπίζονται στα ισοένζυμα CYP2D6 και CYP2C19 συγκεκριμένων ασθενών και επηρεάζουν το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, καθώς και η δημοσιοποίηση της οδηγίας για τη βιομηχανία σχετικά με την κατάθεση των φαρμακογονιδιωματικών δεδομένων για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, δείχνουν εύγλωπτα αυτή τη νέα στροφή που έχει ήδη γίνει στη φαρμακευτική έρευνα και περίθαλψη. Παράλληλα, έχει εγκριθεί και η χρήση ενός δεύτερου φαρμακογονιδιωματικού τεστ, το οποίο αφορά τη συνταγογράφηση της ιρινοτεκάνης (σχήμα 5). Επιπρόσθετα, έχει ήδη ξεκινήσει η προσπάθεια σε μεγαλύτερη κλίμακα η ενσωμάτωση

γενετικών δεδομένων στην καθημερινή ιατρική πράξη προς όφελος των ασθενών και του κοινωνικού συνόλου γενικότερα.

Επιπρόσθετα των όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, τα οποία αφορούν κυρίως τη φαρμακοκινητική των φαρμάκων, υπάρχουν και αρκετά στοιχεία που σχετίζονται περισσότερο με τη φαρμακοδυναμική τους και το γενετικό πολυμορφισμό γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεϊνικά μόρια-υποδοχείς. Τα τελευταία λοιπόν χρόνια, με τη βοήθεια των τεχνικών της μοριακής βιολογίας και του ανασυνδυασμένου DNA, (rDNA), διαπιστώθηκε ότι αρκετά γονίδια, που κωδικοποιούν τους υποδοχείς, παρουσιάζουν γενετικό πολυμορφισμό ο οποίος, σε πολλές περιπτώσεις, οδηγεί σε τροποποίηση του φαρμακολογικού αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί φαινόμενα γενετικού πολυμορφισμού που αφορούν, π.χ. τους  $\beta_2$ -αδρενεργικούς υποδοχείς και την απόκριση των  $\beta_2$ -αγωνιστών σε ασθματικούς, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) και τη δράση των ACE-αναστολέων σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, τον υποδοχέα της 5-υδροξυτρυπαμίνης και την απόκριση των αντιψυχωτικών φαρμάκων ή, τέλος, τα κανάλια των ιόντων  $K^+$  και τη φαρμακοεπαγόμενη πρόκληση αρρυθμιών.

#### ΕΓΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΤΕΣΤ ΣΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΑ

Στις 23 Δεκεμβρίου 2004 ο Αμερικανικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) ενέκρινε την κυκλοφορία του πρώτου γενετικού τεστ (AmpliChip Cytochrome P450 Genotyping Test) που επιτρέπει με απλό τρόπο, (λήψη αίματος του ασθενή), την ανίχνευση 29 γενετικών πολυμορφισμών στο γονίδιο CYP2D6 και 2 αντίστοιχων μεταλλάξεων στο γονίδιο CYP2C19. Τα γονίδια αυτά εμπλέκονται στο μεταβολισμό αρκετών φαρμάκων, ενώ η ύπαρξη αυτών των γενετικών πολυμορφισμών οδηγεί σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη λήψη της συνηθισμένης δόσολογίας αυτών των σκευασμάτων. Με τη χρήση του τεστ προσαρμόζεται ανάλογα η δόσολογία και έτσι βελτιώνεται η φαρμακευτική αγωγή.

Στις 22 Αυγούστου 2005 ο Αμερικανικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) ενέκρινε την κυκλοφορία ενός γενετικού τεστ που επιτρέπει την κατάλληλη επιλογή της δόσολογίας του φαρμάκου ιρινοτεκάνη (Camptosar), βελτιώνοντας έτσι τη φαρμακευτική αγωγή του συγκεκριμένου σκευάσματος. Το συγκεκριμένο τεστ επιτρέπει την ανίχνευση μιας μετάλλαξης στο γονίδιο UGT1A1 (UGT1A1\*28), η ύπαρξη της οποίας οδηγεί σε τοξικότητα κατά τη χορήγηση της συνηθισμένης δόσολογίας της ιρινοτεκάνης.

**Σχήμα 5.**  
Φαρμακογονιδιω-  
ματικά τεστ που  
εγκρίθηκαν για  
χρήση στη συντα-  
γογράφηση φαρ-  
μάκων και τη βελ-  
τίωση της φαρμα-  
κευτικής αγωγής.

## ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η φαρμακογονιδιωματική, συνδυάζοντας νέες τεχνολογίες και επιστημονικές γνώσεις, προσφέρει νέες ευκαιρίες ανάλυσης του μηχανισμού δράσης αλλά και των φαρμακολογικών ενεργειών των φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο. Στοχεύει έτσι στην ασφαλέστερη χορήγησή τους για την επίτευξη του μέγιστου φαρμακολογικού αποτελέσματος χωρίς τοξικά φαινόμενα. Ουσιαστικά, συνδέει τη φαρμακολογία με τους νέους τομείς της γονιδιωματικής, της βιοπληροφορικής, της λειτουργικής γονιδιωματικής, της πληθυσμιακής γονιδιωματικής και της πρωτεϊνωματικής. Η προσέγγιση αυτή έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού η γονιδιωματική αναφέρεται στην ανάπτυξη των τεχνολογιών ανάλυσης και επεξεργασίας των πληροφοριών που αφορούν το γενετικό υλικό, ενώ η πρωτεϊνωματική στη μελέτη όλων των παραγόμενων πρωτεϊνών στους διάφορους ιστούς και κάτω από διαφορετικές συνθήκες, (π.χ. ασθένειες). Αντίστοιχα, η λειτουργική γονιδιωματική στοχεύει στη συστηματική ανάλυση και συσχέτιση της λειτουργίας των γονιδίων σε φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Τέλος, η πληθυσμιακή γονιδιωματική προσπαθεί να βρει πιθανή συσχέτιση ανάμεσα σε ασθένειες με τον γονότυπο μιας ομάδας ατόμων που εμφανίζουν την ίδια παθογένεια. Οι συγκεκριμένες κατευθύνσεις είναι σίγουρο ότι αναδεικνύουν νέους στόχους για την ανάπτυξη εξειδικευμένων φαρμάκων, παράλληλα με την κατανόηση της παθοφυσιολογίας ασθενειών που είναι δύσκολο να αναλυθούν με τις κλασικές επιστημονικές μεθόδους. Ακόμη, είναι αδιαμφισβήτητο ότι διευκολύνουν την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων και δοσολογικών σχημάτων της φαρμακευτικής αγωγής. Με αυτό τον τρόπο παρέχεται η δυνατότητα αποσαφήνισης και διερεύνησης, σε μεγάλο βαθμό, των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν στην παθογένεια και στην εμφάνιση συγκεκριμένων νόσων, όπως όμως και στην κατανόηση της δράσης των φαρμάκων στον οργανισμό. Αποτέλεσμα αυτής της μεθοδολογίας αποτελεί ο τομέας της ανάπτυξης νέων φαρμάκων που έχει σημαντικά επηρεαστεί από αυτές τις εξελίξεις, ενώ ήδη έχουν αρχίσει να είναι ορατές οι εξελίξεις στη μοριακή διαγνωστική, καθώς και στη μελλοντική εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων στην κλινική πράξη, που αναμφισβήτητα οδηγεί στη βελτίωση της φαρ-

μακευτικής αγωγής. Ο καλύτερος τρόπος για να γίνει αυτό είναι η πρόβλεψη για τη δημιουργία των κατάλληλων υποδομών και την εκπαίδευση του ανθρώπινου δυναμικού που θα διασφαλίσουν την αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη εφαρμογή τους στη θεραπευτική προς όφελος του κοινωνικού συνόλου. Άλλωστε, μόνο η σωστή γνώση και το κατάλληλα εκπαιδευμένο έμψυχο δυναμικό μπορούν να αποτρέψουν στο ελάχιστο πιθανές αρνητικές συνέπειες εφαρμογής των γονιδιωματικών τεχνολογιών στην κλινική πράξη.

Σημείωση: Η παρούσα εργασία βασίζεται στα παρακάτω άρθρα όπου ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης μπορεί να αναζητήσει περισσότερες πληροφορίες:

1. Vizirianakis, I.S. (2002). Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies in drug development and personalized medicine. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 15: 243-250.
2. Vizirianakis I.S. (2004). Challenges in current drug delivery from the potential application of pharmacogenomics and personalized medicine in clinical practice. *Curr. Drug Deliv.*, 1: 73-80.
3. Vizirianakis, I.S. (2005). Improving pharmacotherapy outcomes by pharmacogenomics: from expectation to reality? *Pharmacogenomics*, 6: 701-711.
4. Vizirianakis, I.S. (2006). The transformation of pharmacogenetics into pharmacogenomics reinforces personalized medicine towards pharmacotyping for improved patient care. In: *"New Research on Pharmacogenetics"*, Barnes L. (Ed.), Nova Science Publishers, Inc.; New York. In press.
5. Vizirianakis, I.S. (2007). From defining bioinformatics and pharmacogenomics to developing information based medicine and pharmacotyping in healthcare. In: *"Pharmaceutical Biotechnology Handbook"*, Gad S.C. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York. In press.